

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. März 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/15667 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/22, 9/52**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08402

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. August 2000 (29.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 944.7 31. August 1999 (31.08.1999) DE
199 40 740.1 31. August 1999 (31.08.1999) DE
100 23 699.5 16. Mai 2000 (16.05.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, 52080
Aachen (DE). **ZIEGLER, Iris** [DE/DE]; Im Dickenbruch
6, 52159 Rott-Loetgen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BARTHOLOMÄUS,**

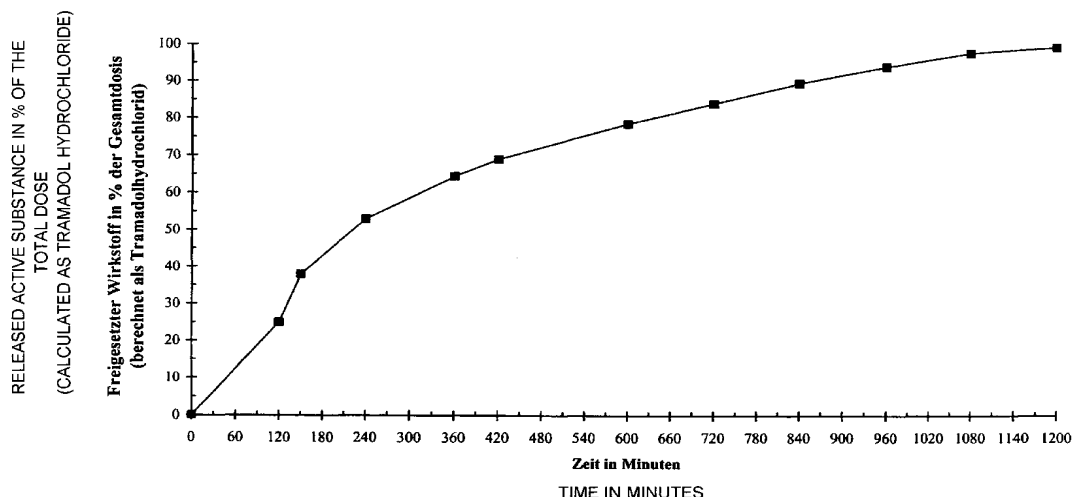
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ORAL DOSAGE FORMS

(54) Bezeichnung: ORALE DARREICHUNGSFORMEN



(57) Abstract: The invention relates to oral dosage forms with controlled total-release of an active substance. Said active substance is present in the form of at least two different salts that are present in the dosage form in a solid state of aggregation and that release said active substance in vitro differently.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft orale Darreichungsformen mit kontrollierter Gesamt-Freisetzung eines Wirkstoffes, wobei derselbe Wirkstoff in Form von wenigstens zwei unterschiedlichen Salzen vorliegt, die im festen Aggregatzustand in der Darreichungsform vorhanden sind und eine unterschiedliche in-vitro Freisetzung dieses Wirkstoffes aufweisen.

WO 01/15667 A1



— *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Orale Darreichungsformen

Die vorliegende Erfindung betrifft orale Darreichungsformen mit kontrollierter Gesamt-Freisetzung eines Wirkstoffes, wobei derselbe Wirkstoff in Form von
5 wenigstens zwei unterschiedlichen Salzen vorliegt, die im festen Aggregatzustand in der Darreichungsform vorhanden sind und eine unterschiedliche in-vitro Freisetzung dieses Wirkstoffes aufweisen.

Die Verabreichung eines Wirkstoffes in Form von Zubereitungen, aus denen
10 dieser Wirkstoff kontrolliert freigesetzt wird, ist für viele Therapien vorteilhaft. So wird durch eine kontrollierte Freisetzung eines Wirkstoffes mit einer relativ kurzen Halbwertszeit dessen Verfügbarkeit im Organismus verlängert. Außerdem kann dadurch ein gleichmäßiger Blutspiegel eingestellt und damit ggf. unerwünschte Begleiterscheinungen vermindert sowie die Einhaltung von
15 Dosierungsvorschriften verbessert werden.

Die kontrollierte Freisetzung eines Wirkstoffes aus oralen Darreichungsformen kann üblicherweise nur durch relativ aufwendige Formulierungsverfahren, wie beispielsweise durch das Überziehen von Wirkstoff-haltigen oralen
20 Darreichungsformen mit retardierenden Filmüberzügen oder durch Einbettung in eine Retardmatrix erreicht werden. Sofern eine unterschiedliche Freisetzung von Teilmengen eines Wirkstoffes zur Steuerung seines Gesamt-Freisetzungsprofils gewünscht wird, wird ein- und derselbe Wirkstoff oder ein- und dasselbe Wirkstoffsalz zu unterschiedlichen Formulierungen getrennt
25 verarbeitet, die dann z.B. als retardierte und unretardierte Form zu einer Darreichungsform vereinigt werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, orale Darreichungsformen eines Wirkstoffes zur Verfügung zu stellen, aus denen dieser Wirkstoff
30 kontrolliert freigesetzt wird, ohne daß aufwendige, getrennte Formulierungsschritte zur Einstellung des Gesamt-Freisetzungsprofils des Wirkstoffes aus einer Darreichungsform erforderlich sind.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung oraler Darreichungsformen mit kontrollierter Gesamt-Freisetzung eines Wirkstoffes gelöst, in denen derselbe Wirkstoff in Form von wenigstens zwei unterschiedlichen Salzen vorliegt, die im festen Aggregatzustand in der

5 Darreichungsform vorhanden sind und eine unterschiedliche in-vitro Freisetzung dieses Wirkstoffes aufweisen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weisen alle verschiedenen Salze des Wirkstoffes einer Darreichungsform eine jeweils

10 voneinander unterschiedliche Wasserlöslichkeit auf, die in aller Regel zu einer unterschiedlichen Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes führt.

Vorzugsweise unterscheidet sich die Wasserlöslichkeit aller in einer erfindungsgemäßen Darreichungsform zum Einsatz kommenden

15 unterschiedlichen Wirkstoffsalze jeweils um wenigstens den Faktor 2 voneinander.

Das Gesamt-Freisetzungsprofil für den jeweiligen Wirkstoff ist bei den erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen durch die Wahl der

20 Wirkstoffsalze sowie deren Mengenverhältnisse in der gemeinsamen Darreichungsform in gewünschter Form einstellbar. Dies ermöglicht eine Therapie-gerechte Einstellung des Plasmaspiegels für einen Wirkstoff, z.B. die Einstellung eines möglichst konstanten Plasmaspiegels über einen längeren Zeitraum, eine gepulste Freisetzung mit zeitverschobenen

25 Plasmaspiegelspitzen des Wirkstoffes oder die Einstellung eines Plasmaspiegels des Wirkstoffes in Anlehnung an den zirkadianen Rhythmus im Organismus.

Ein Wirkstoff im Sinne der vorliegenden Erfindung ist jeder Stoff, der im

30 menschlichen oder tierischen Organismus einen Einfluß auf biologische, biochemische, chemische, physikalische oder physiologische Prozesse oder Strukturen ausübt und ein bei 25 °C festes Salz durch Umsetzung mit einer Säure oder Base bilden kann.

Diese Wirkstoffsalzbildung kann auch durch Umsetzung mit einem weiteren Wirkstoff mit der entsprechenden Säure- oder Basenfunktion erfolgen.

Vorzugsweise wird der salzbildende Wirkstoff aus der Gruppe der
5 salzbildenden pharmazeutischen Wirkstoffe, Vitamine, Nährstoffe, Mineralstoffe oder Diagnostika, besonders bevorzugt aus der Gruppe der salzbildenden pharmazeutischen Wirkstoffe ausgewählt.

Sofern es sich bei dem Wirkstoff um einen salzbildenden pharmazeutischen
10 Wirkstoff handelt, kann dieser bevorzugt aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Anthelminthika, Antiarrhythmika, Antiasthmatica, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidota, Antiallergika, Antitussiva, Antibiotika, Antiemetika, Antiinfektiva, Antihistaminika, Antihypertonika, Antihypertensiva, Antikoagulantia, Antirheumatika, Antipyretika, Anxiolytika, Abmagerungsmittel,
15 Acidosetherapeutika, Antivertiginosa, Antihämorrhagika, Antifibrinolytika, Hämostatika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antimykotika, Antiphlogistika, Expektorantia, Antiepileptika, Arteriosklerosemittel, Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika, Cholagoga, Gallenwegstherapeutika,
20 Cholinergika, Corticoide (Interna), Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Mittel gegen Erkältungskrankheiten, Gynäkologika, Hepatika, Hypnotika, Hormone, wie z.B. Hypophysenhormone, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide oder deren Hemmstoffe, Immunmodulatoren, Kardiaka, Analeptika,
25 Antihypoxämika, Antianämika, Antidementiva (Nootropika), Appetitzügler, Koronarmittel, Laxantia, Chemotherapeutika, Diuretika, Enzyme, Fungistatika, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Muskelrelaxantia, Neuropathiepräparate, neurotrope Mittel, Neuroleptika, Osteoporosemittel, Calciumstoffwechselregulatoren, Parkinsonmittel, Mittel
30 gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Roborantia, Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sexualhormone oder deren Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel,

Urologika, Venentherapeutika, antineoplastische Mittel oder Protektiva, Sedativa, Vasodilatoren, Virusstatica oder Zytostatika ausgewählt werden. Besonders bevorzugt wird der salzbildende pharmazeutische Wirkstoff aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Antiinfektiva oder Neuroleptika ausgewählt.

Als salzbildende Analgetika können bevorzugt salzbildende Opioide, Verbindungen mit opioider Wirksamkeit, oder nichtsteroidale Analgetika zum Einsatz kommen.

Bevorzugt können als salzbildende Opioide oder Verbindungen mit opioider Wirksamkeit Brifentanil, Carfentanil, Fentatienil, Lofentanil, Ocfentanil, Trefentanil, Codein, Dextropropoxyphen, Dihydrocodein, Diphenoxylat, Meptazinol, Nalbuphin, Pethidin (Meperidin), Tilidin, Tramadol, Viminol, Butorphanol, Dextromoramid, Dezocin, Diacetylmorphin (Heroin), Hydrocodon, Hydromorphon, Ketobemidon, Levomethadon, Levomethadyl, Levorphanol, Morphin, Nalorphin, Oxycodon, Pentazocin, Piritramid, Alfentanil, Buprenorphin, Etorphin, Fentanyl, Remifentanil oder Sufentanil vorliegen. Besonders bevorzugt können Tramadol oder Morphin zum Einsatz kommen.

Als salzbildendes Neuroleptikum kann bevorzugt Promethazin zum Einsatz kommen.

Als Wirkstoffsalze können in den erfindungsgemäßen, oralen, pharmazeutischen Darreichungsformen die physiologisch verträglichen Wirkstoffsalze vorliegen. Als Salzpartner des zum Einsatz kommenden Wirkstoffes kann auch ein weiterer Wirkstoff verwendet werden.

Vorzugsweise sind diese Salze ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Sulfat, Sulfonat, Phosphat, Tartrat, Teoclat, Embonat, Formiat, Acetat, Propionat, Benzoat, Oxalat, Succinat, Citrat, Diclofenacat, Naproxenat, Salicylat, Glutamat, Fumarat, Acetylsalicylat, Aspartat, Glutarat, Stearat, Butyrat, Malonat, Lactat, Mesylat, Saccharinat, Cyclamat oder Acesulfamat,

besonders bevorzugt aus der Gruppe Chlorid, Sulfat, Saccharinat, Teoclat, Embonat, Diclofenacat, Naproxenat oder Salicylat.

- Vorzugsweise können in den erfindungsgemäßen, oralen Darreichungsformen
- 5 als Salze ein- und desselben Wirkstoffes Tramadolhydrochlorid, Tramadolsaccharinat und Tramadoldiclofenacat oder Morphinhydrochlorid, Morphinsaccharinat und Morphinsulfat nebeneinander vorliegen. Besonders bevorzugt können in den erfindungsgemäßen, oralen Darreichungsformen als Salze ein- und desselben Wirkstoffes Tramadolhydrochlorid und
- 10 Tramadolsaccharinat oder Tramadolhydrochlorid und Tramadoldiclofenacat nebeneinander vorliegen.

- Ebenfalls bevorzugt kann als Wirkstoffsalz ein Alkalimetallsalz, Erdalkalimetallsalz, Ammoniumsalz, Eisensalz oder Aluminiumsalz des
- 15 Wirkstoffes, besonders bevorzugt ein Alkalimetallsalz, ganz besonders bevorzugt das Natrium- oder Kaliumsalz des Wirkstoffes vorliegen.

- Die kontrollierte Gesamt-Freisetzung des Wirkstoffes aus den erfindungsgemäßen, oralen Darreichungsformen kann zusätzlich auch
- 20 dadurch modifiziert werden, daß wenigstens eines der Wirkstoffsalze, vorzugsweise mehrere bis alle Wirkstoffsalze in retardierter Form in den Darreichungsformen vorliegen. Ebenfalls bevorzugt kann auch die orale Darreichungsform bei der gemeinsamen Formulierung aller Wirkstoffsalze zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform retardiert werden.

- 25 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung erfolgt die Retardierung durch einen retardierenden Überzug und/oder durch Einbettung in eine retardierende Matrix.

- 30 Der retardierende Überzug basiert vorzugsweise auf einem wasserunlöslichen ggf. modifizierten natürlichen oder synthetischen Polymeren ggf. in Kombination mit einem üblichen Weichmacher oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder Fett oder Fettalkohol oder

einem Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Komponenten.

- Als wasserunlösliche Polymere werden zur Herstellung eines retardierenden
- 5 Überzuges vorzugsweise Poly(meth)acrylate, besonders bevorzugt Poly(C₁₋₄)-Alkyl(meth)acrylate, Poly(C₁₋₄)-dialkylamino-(C₁₋₄)-alkyl(meth)acrylate und/oder deren Copolymere, bevorzugt Ethylacrylat/Methylmethacrylat-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 2 : 1 (Eudragit NE30D[®]), Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethylmethacrylat-chlorid-
- 10 Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 2 : 0,1 (Eudragit RS[®]), Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethyl-methacrylatchlorid-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 2 : 0,2 (Eudragit RL[®]) oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend
- 15 genannten Polymeren als Überzugsmaterial eingesetzt.
- Diese Überzugsmaterialien sind als 30 Gew.-%-ige wäßrige Latexdispersionen, d.h. als Eudragit RS30D[®], Eudragit NE30D[®] bzw. Eudragit RL30D[®] am Markt erhältlich und werden als solche auch als Überzugsmaterial bevorzugt eingesetzt.
- 20 Ebenfalls bevorzugt können als wasserunlösliche Polymere zur Herstellung des retardierenden Überzugs der erfindungsgemäßen Darreichungsformen insgesamt oder der einzelnen Wirkstoffsalze Polyvinylacetate ggf. in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen eingesetzt werden. Diese sind als wäßrige
- 25 Dispersion enthaltend 27 Gew.-% Polyvinylacetat, 2,5 Gew.-% Povidon und 0,3 Gew.-% Natriumlaurylsulfat (Kollicoat SR 30 D[®]) am Markt erhältlich.

- Die retardierenden Überzüge können auch auf wasserunlöslichen Cellulosederivaten, vorzugsweise Alkylcellulosen wie z.B. Ethylcellulose, oder
- 30 Celluloseestern, wie z.B. Celluloseacetat basieren. Die Überzüge aus Ethylcellulose werden bevorzugt aus wäßriger Pseudolatexdispersion aufgebracht. Wäßrige Ethylcellulose-Pseudolatexdispersionen werden als 30

Gew.-%-ige Dispersionen (Aquacoat[®]) oder als 25 Gew.-%-ige Dispersionen (Surelease[®]) am Markt geführt.

Als natürliche, halbsynthetische oder synthetische Wachse, Fette bzw.

- 5 Fettalkohole kann der retardierende Überzug vorzugsweise auf Carnaubawachs, Bienenwachs, Glycerinmonostearat, Glycerinmonobehenat (Compritol ATO888[®]), Glycerinditripalmitostearat (Precirol ATO5[®]), mikrokristallines Wachs, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten basieren.

10

Sofern der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen und/oder synthetischen Polymeren basiert, kann die Überzugsdispersion oder Lösung neben dem entsprechenden Polymeren einen üblichen, dem Fachmann bekannten, physiologisch verträglichen Weichmacher aufweisen, um die notwendige Mindestfilmtemperatur zu senken oder die Filmeigenschaften zu modifizieren.

15

Geeignete Weichmacher sind beispielsweise lipophile Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C₆-C₄₀ und einem aliphatischen Alkohol mit

20

C₁-C₈, wie z.B. Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, hydrophile oder lipophile Ester der Zitronensäure, wie z.B. Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Polyethylenglycole, Propylenglycol,

25

Ester des Glycerins, wie z.B. Triacetin, Myvacet[®] (acetylierte Mono- und Diglyceride, C₂₃H₄₄O₅ bis C₂₅H₄₇O₇), mittelkettige Triglyceride (Miglyol[®]), Ölsäure oder Gemische aus wenigstens zwei der genannten Weichmacher. Vorzugsweise wird für wässrige Dispersionen von Eudragit RS[®] und gegebenenfalls Eudragit RL[®] Triethylcitrat als Weichmacher verwendet.

30

Vorzugsweise enthält der retardierende Überzug den/die Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 40 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Menge an

des/der eingesetzten Polymer(en). In Einzelfällen, beispielsweise für Celluloseacetat können auch höhere Mengen an Weichmachern, vorzugsweise bis zu 110 Gew.-% eingesetzt werden.

- 5 Desweiteren kann der retardierende Überzug weitere übliche, dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe, wie z.B. Gleitmittel, vorzugsweise Talkum oder Glycerinmonostearat, Farbpigmente, vorzugsweise Eisenoxide oder Titandioxid, Tenside, wie z.B. Tween 80® oder Hilfsstoffe zur Modulation der Filmeigenschaften, wie z.B. wasserlösliche Porenbildner, beispielsweise
- 10 Lactose, Polyethylenglykol 1000 (PEG 1000) oder Saccharose aufweisen.

- Die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen können auch wenigstens ein Wirkstoffsalz, vorzugsweise mehrere bis alle Wirkstoffsalze in einer retardierenden Matrix, bevorzugt gleichmäßig verteilt, enthalten. Als
- 15 Matrixmaterialien können bevorzugt physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, die dem Fachmann bekannt sind. Besonders bevorzugt basiert die retardierende Matrix auf Celluloseethern, Celluloseestern und/oder Acrylharzen, ganz besonders bevorzugt auf Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose,
- 20 Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Salzen, Amiden und/oder Estern.

- Ebenfalls bevorzugt können als Matrixmaterialien physiologisch verträgliche hydrophobe Materialien verwendet werden, die dem Fachmann bekannt sind.
- 25 Besonders bevorzugt basiert die Matrix auf hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder deren Gemischen, besonders bevorzugt auf Mono- oder Diglyceriden von C₁₂-C₃₀-Fettsäuren und/oder C₁₂-C₃₀-Fettalkoholen und/oder Wachsen oder deren Gemischen.

- 30 Es ist auch möglich, Mischungen der vorstehend genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes Matrixmaterial einzusetzen.

Sofern die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen Wirkstoffsalze enthalten, deren Säurekomponente eine schwächere Säure ist als die im Magen des menschlichen oder tierischen Organismus vorkommende Salzsäure, sollten diese einen Schutzüberzug aufweisen, der vorzugsweise magensaftresistent ist. Durch diesen Schutzüberzug kann erreicht werden, daß der Wirkstoff aus den in den erfindungsgemäßen, oralen Darreichungsformen vorliegenden Wirkstoffsalzen höchstens verzögert oder überhaupt nicht im Magen freigesetzt wird. Die magensaftresistenten Überzüge bewirken, daß die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen den Magentrakt unaufgelöst passieren und der Wirkstoff erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert von 5 bis 7,5 auf. Das gewünschte Gesamt-Freisetzungsprofil kann vom Fachmann durch einfache in vitro Vorversuche mit Hilfe der bekannten Meßmethode zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung überprüft und dementsprechend eingestellt werden.

Ein magensaftresistenter Überzug besteht bevorzugt aus Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L[®]), Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 2 (Eudragit S[®]), Methacrylsäure/Ethylacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L30-D55[®]) Methacrylsäure/Methylacrylat/Methylmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 7 : 3 : 1 (Eudragit FS[®]), Schellack, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat oder aus einer Mischung aus wenigstens zwei dieser Komponenten, ggf. auch in Kombination mit Poly(meth)acrylaten, vorzugsweise Eudragit NE30D[®] und/oder Eudragit RL[®] und/oder Eudragit RS[®].

Die Überzugsdispersion oder Lösung aus der der magensaftresistente Überzug aufgebracht wird, kann neben dem entsprechenden Polymeren einen der vorstehend genannten Weichmacher aufweisen. Desweiteren können auch die oben aufgeführten Retardüberzugsmaterialien als Schutzüberzug gegen

die Magensäure in unterschiedlicher, dem Fachmann bekannter Dicke zum Einsatz kommen.

Die Retard- und/oder Schutzüberzüge der erfindungsgemäßen oralen
5 Darreichungsformen können nach den üblichen, für den jeweiligen Überzug
geeigneten, dem Fachmann bekannten Verfahren, wie z.B. durch Aufsprühen
von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren
oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden. Die Lösungen,
Dispersionen oder Suspensionen können in Form von wäßrigen oder
10 organischen Lösungen oder Dispersionen eingesetzt werden. Dabei werden
wäßrige Dispersionen bevorzugt eingesetzt. Als organische Lösungsmittel
können Alkohole, beispielsweise Ethanol oder Isopropanol, Ketone, wie z.B.
Aceton, Ester, beispielsweise Ethylacetat, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie
z.B. Dichlormethan verwendet werden, wobei Alkohole und Ketone bevorzugt
15 eingesetzt werden. Es ist auch möglich Mischungen aus wenigstens zwei der
vorstehend genannten Lösungsmittel einzusetzen.

Diese Verfahren sind aus dem Stande der Technik, z.B. H. Sucker, Georg
Thieme Verlag, 1991, Seiten 347 ff. bekannt. Sie werden hiermit als Referenz
20 eingeführt und gelten somit als Teil der Offenbarung.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegen die
erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in Form von Tabletten,
Kautabletten, Kaugummis, Dragees oder Pulver, ggf. in Kapseln abgefüllt,
25 besonders bevorzugt in Form von Tabletten vor.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung
liegen die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in multipartikulärer
Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Granulaten,
30 Wirkstoffkristallen oder Pellets, besonders bevorzugt in Form von
Mikrotabletten, Granulaten oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu
Tabletten verpreßt, vor.

Sofern die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in Form von Granulaten oder Pellets vorliegen, können diese bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm aufweisen.

5

Liegen die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in Form von Mikrotabletten vor, können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 5 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 3 mm und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 2 mm aufweisen.

10

Liegen die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in Form von Wirkstoffkristallen, Mikropartikeln, Mikropellets oder Mikrokapselfn vor, so können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 10 µm bis 1 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 15 µm bis 0,5 mm und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 30 µm bis 200 µm aufweisen.

15

Die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen können außerdem je nach Ausführungsform als weitere Bestandteile die üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffe enthalten.

20

Sofern die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in Form von Tabletten oder Mikrotabletten vorliegen, können diese als weitere Hilfsstoffe vorzugsweise mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke und Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat sowie die üblichen, dem Fachmann bekannten Bindemittel, Fließregulationsmittel, Gleitmittel und gegebenenfalls Sprengmittel enthalten.

25

Liegen die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in Form von Pellets, Granulaten oder Mikropellets vor, können diese als weitere Hilfsstoffe bevorzugt mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke und Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat, Fettalkohole, Ester des Glycerins oder Fettsäureester enthalten.

30

Liegen die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in Form von Mikrokapseln oder Mikropartikeln vor, so können diese je nach Art des zu ihrer Herstellung eingesetzten Verfahrens die üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffe enthalten.

5

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen, oralen Darreichungsformen werden die Wirkstoffsalze und ggf. weitere Hilfsstoffe vorzugsweise in einem hochtourigen Mischer oder in der Rotorwirbelschicht vorzugsweise homogen gemischt. Anschließend erfolgt die Formulierung nach verschiedenen, dem
10 Fachmann bekannten Methoden und ggf. das Aufbringen der vorzugsweise magensaftresistenten Schutzüberzüge aus den obenstehend genannten Überzugsmaterialien nach den obenstehend angegebenen Methoden.

Sofern die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in Form von
15 Tabletten vorliegen, werden die unterschiedlichen festen Wirkstoffsalze vorzugsweise homogen vermischt, mittels Feucht-, Trocken-, oder Schmelzgranulation zu Granulaten verarbeitet und zu Tabletten verpreßt oder durch direkte Tablettierung der Wirkstoffsalze, ggf. mit weiteren Hilfsstoffen hergestellt. Desweiteren können die Tabletten bevorzugt durch Verpressen
20 ggf. überzogener Pellets, Wirkstoffkristalle, Mikropartikel oder Mikrokapseln hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in Form von Pellets können vorzugsweise durch Mischen der Wirkstoffsalze, Extrusion und Spheronisation, durch Aufbaupelletisierung oder durch Direktpelletisierung in
25 einem hochtourigen Mischer oder in der Rotorwirbelschicht hergestellt werden. Besonders bevorzugt ist die Herstellung der Pellets durch Extrusion feuchter Massen und anschließender Spheronisation.

Die Herstellung von Mikrokapseln erfolgt nach üblichen Mikroverkapselungsverfahren, wie z.B. durch Sprühtrocknung,
30 Sprüherstarrung oder Koazervation.

- Sofern die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen in multipartikulärer Form vorliegen, wird der retardierende Überzug vorzugsweise so aufgebracht, daß man die multipartikulären Formen enthaltend die Salze des Wirkstoffes nach ihrer Herstellung mit den jeweiligen Polymeren und ggf. weiteren
- 5 Hilfsstoffen aus wässrigen und/oder organischen Medien, vorzugsweise aus wässrigen Medien, mit Hilfe des Wirbelschichtverfahrens überzieht und den Überzug vorzugsweise gleichzeitig bei üblichen Temperaturen in der Wirbelschicht trocknet, ohne den Überzug anschließend zu tempern. Vorzugsweise erfolgt die Trocknung des Überzuges für
- 10 Poly(meth)acrylatüberzüge bei einer Zulufttemperatur im Bereich von 30 bis 50 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 35 bis 45 °C.

- Für Überzüge auf Cellulosebasis, wie z.B. Ethylcellulose oder Celluloseacetat, erfolgt die Trocknung bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 80
- 15 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 55 bis 65 °C.

- Wachsüberzüge können durch Schmelzüberziehen in der Wirbelschicht aufgebracht werden und bei Temperaturen unterhalb des jeweiligen Schmelzbereiches nach dem Überziehen zur vollständigen Verfestigung
- 20 abgekühlt werden. Das Aufbringen von Wachsüberzügen kann auch durch Aufsprühen von deren Lösungen in organischen Lösungsmitteln erfolgen.

- Die an den Patienten zu verabreichende Menge des Wirkstoffes variiert in Abhängigkeit von der Art des eingesetzten Wirkstoffes, vom Gewicht des
- 25 Patienten, von der Indikation sowie ggf. dem Schweregrad der Schmerzen bzw. der Erkrankung.

- Vorzugsweise wird die zu verabreichende Menge des Wirkstoffes sowie dessen Gesamt-Freisetzung aus den Salzen des Wirkstoffes so eingestellt,
- 30 daß eine Verabreichung der erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen höchstens zweimal, vorzugsweise nur einmal täglich erfolgen muß.

- Die erfindungsgemäßen, oralen Darreichungsformen haben den Vorteil, daß der Wirkstoff nach dem angestrebten Gesamt-Freisetzungsprofil, z.B. pulsatil oder mehrphasig über einen bestimmten Zeitraum, kontrolliert freigesetzt werden kann, ohne daß aufwendige, getrennte Formulierungsschritte für den
- 5 Wirkstoff erforderlich sind.

Dies ermöglicht es, die Zeit und damit auch die Kosten für die Herstellung der erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen zu verringern.

- 10 Die Wasserlöslichkeit der Wirkstoffsalze wurde wie folgt bestimmt:

Von dem jeweiligen Wirkstoffsalz wurde bei 25 °C eine so große Menge in ionenfreies Wasser gegeben (z.B. für Tramadolsaccharinat ca. 1 g auf 10 ml ionenfreies Wasser), daß eine bei dieser Temperatur gesättigte Lösung

15 entstand, die auch noch nach 20 Stunden rühren bei 25 °C gesättigt war. Die hierzu erforderliche Menge des jeweiligen Wirkstoffsalzes kann ggf. durch Vorversuche ermittelt werden.

Nach dem Absetzen lassen des nicht gelösten Wirkstoffsalzes wurde der klare Überstand abpipettiert und bei mindestens 3000 Umdrehungen pro Minute für

20 5 Minuten zentrifugiert.

Ein Teil des so erhaltenen klaren Überstandes wird in ein HPLC-Probenfläschchen überführt und die Konzentration des Wirkstoffsalzes gegen einen entsprechenden Standard bestimmt.

- 25 Die Freisetzungsprofile der erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen wurde wie folgt bestimmt:

Die erfindungsgemäße Darreichungsform wurde in der Körbchenapparatur des Pharm. Eur. bei einer Temperatur des Freisetzungsmediums von $37 \pm 0,5$ °C

30 bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 50 Umdrehungen pro Minute 2 Stunden lang in 600 ml künstlichem Magensaft ohne Enzyme bei pH 1,2 geprüft. Anschließend wurde die Darreichungsform weitere 8 Stunden lang in 900 ml künstlichem Darmsaft ohne Enzyme bei pH 7,2 geprüft. Die jeweils zu

einem Zeitpunkt freigesetzte Menge an Wirkstoff wurde mittels HPLC bestimmt. Die dargestellten Werte sind die Mittelwerte aus jeweils 3 Proben. Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:

Beispiel 1:

10

Herstellung der Pellets:

50 g Tramadolhydrochlorid, 280 g [1e-(m-Methoxyphenyl)-2e-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1(a)-ol]-[2-(2',6'-dichloranilino)-phenylacetat] (Tramadoldiclofenacat) und 330 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®], FMC) werden für 10 Minuten in einem Kenwood Chef Mixer homogen gemischt und anschließend mit einer ausreichenden Menge demineralisiertem Wasser granuliert, so daß man ein für die Extrusion und Spheronisation geeignetes Granulat erhält. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheroniser Typ S450 spheronisiert. Die Pellets werden anschließend 24 Stunden bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets durch Siebfraktionierung mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt ≥ 90 %.

25

Aufbringen des Überzuges:

500 g dieser Pellets (800 bis 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Hüttlin HKC05) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Zulufttemperatur von 40 °C bis zu einer Gewichtszunahme von 7,6 % (bezogen auf das Ausgangsgewicht der Pellets) überzogen.

Wäßrige Dispersion für 500 g Pellets:

	Polymethacrylsäuremethylemethacrylat	100,0 g
	(30 %-ige wäßrige Dispersion, Eudragit L30D®	
5	Röhm)	
	Triethylcitrat	6,0 g
	Glycerinmonostearat	1,8 g
	<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>82,2 g</u>
	Gesamt:	190,0 g

10

Die Löslichkeit des [1e-(m-Methoxyphenyl)-2e-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1(a)-ol]-[2-(2',6'-dichloranilino)-phenylacetat] wurde nach obenstehender Methode zu ca. 0,3 mg/ml bestimmt, die des Tramadolhydrochlorids zu > 300 mg/ml.

15

Jeweils 710 mg der mit einem Überzug versehenen Pellets werden auf einer Zanasi E6 Steckkapselmaschine in Hartgelatine-Kapseln der Größe 0EL abgefüllt.

- 20 Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 1 sowie in **Figur 1** (in % der Gesamtdosis, berechnet als Tramadolhydrochlorid) wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 18 Stunden in künstlichem
- 25 Darmsaft ohne Enzyme bei pH 7,2 geprüft.

Tabelle 1:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadol in mg (berechnet als Tramadolhydrochlorid)
0	0
120	50
150	76
240	106
360	129
420	138
600	157
720	168
840	179
960	188
1080	195
1200	198

- 710 mg der mit einem magensaftresistenten Überzug versehen Pellets
 5 enthalten 50 mg Tramadolhydrochlorid und 280 mg [1e-(m-Methoxyphenyl)-
 2e-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1(a)-ol]-[2-(2',6'-dichloranilino)-
 phenylacetat] entsprechend einer Wirkstoffmenge von insgesamt 200 mg
 Tramadolhydrochlorid.

10 Beispiel 2:

Herstellung der Pellets:

- 50 g Tramadolhydrochlorid, 280 g 1e-(m-Methoxyphenyl)-2e-
 15 dimethylaminomethyl-cyclohexan-1(a)-ol]-[2-(2',6'-dichloranilino)-phenylacetat,
 120 g Lactose Monohydrat, 90 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®],
 FMC) und 90 g kolloidale mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591[®], FMC)
 werden für 10 Minuten in einem Kenwood Chef Mixer homogen gemischt und
 anschließend mit einer ausreichenden Menge demineralisiertem Wasser

- granuliert, so daß man ein für die Extrusion und Spheronisation geeignetes Granulat erhält. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheroniser Typ S450 spheronisiert. Die Pellets werden anschließend 24
- 5 Stunden bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets durch Siebfraktionierung mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt $\geq 90\%$.

Aufbringen des Überzuges:

- 10 500 g dieser Pellets (800 bis 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Hüttlin HKC05) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Zulufttemperatur von 60 °C bis zu einer Gewichtszunahme von von 2,4 Gew.-% (bezogen auf das Ausgangsgewicht der Pellets) überzogen.

- 15 Wäßrige Dispersion für 500 g Pellets:

	Ethylcellulose	34,0 g
	(Aquacoat® ECD30, FMC)	
20	Dibutylsebacat	2,0 g
	Tween 80®	0,01 g
	Antischaumemulsion (Fluka)	0,01 g
	<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>64,0 g</u>
	Gesamt:	100,02 g

- 25 Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 2 sowie in **Figur 2** (in % der Gesamtdosis, berechnet als Tramadolhydrochlorid) wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen
- 30 Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 10 Stunden in künstlichem Darmsaft ohne Enzyme bei pH 7,2 geprüft.

Tabelle 2:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadol in mg (berechnet als Tramadolhydrochlorid)
0	0
30	25
120	28
240	56
480	79
600	85
720	98

323 mg der überzogenen Pellets enthalten 25 mg Tramadolhydrochlorid und
5 140 mg

[1e-(m-Methoxyphenyl)-2e-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1(a)-ol]-[2-(2',6'-dichloranilino)-phenylacetat] entsprechend einer Wirkstoffmenge von insgesamt 100 mg Tramadolhydrochlorid.

- 10 Der aufgebrauchte Ethylcelluloseüberzug bewirkt keine Retardierung der Wirkstoffsalze sondern bewirkt lediglich, daß das [2-(2',6'-dichloranilino)-phenylacetat]-Ionen nicht durch die Magensäure aus seinem Salz verdrängt wird. Aus dem sehr leicht wasserlöslichen Tramadolhydrochlorid wird der Wirkstoff Tramadol sehr schnell freigesetzt, aus dem wesentlich schwerer löslichen 1e-
- 15 (m-Methoxyphenyl)-2e-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1(a)-ol]-[2-(2',6'-dichloranilino)-phenylacetat wird das Tramadol über einen Zeitraum von 10 Stunden retardiert abgegeben.

20

Beispiel 3:

Herstellung der Pellets:

- 5 20 g Tramadolhydrochlorid, 188 g [1e-(m-Methoxyphenyl)-2e-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1(a)-ol]-[2-(2',6'-dichloranilino)-phenylacetat], 84 g Lactose Monohydrat und 332g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®], FMC) werden für 10 Minuten in einem Kenwood Chef Mixer homogen gemischt und anschließend mit einer ausreichenden Menge demineralisiertem
- 10 Wasser granuliert, so daß man ein für die Extrusion und Spheronisation geeignetes Granulat erhält. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheroniser Typ S450 spheronisiert. Die Pellets werden anschließend 24 Stunden bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet. Die
- 15 Ausbeute an Pellets durch Siebfraktionierung mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1000 µm beträgt $\geq 90 \%$.

Aufbringen des Überzuges:

- 20 500 g dieser Pellets (800 bis 1000 µm) werden in der Wirbelschicht (Hüttlin HKC05) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Zulufttemperatur von 40 °C bis zu einer Gewichtszunahme von 5,3 % (bezogen auf das Ausgangsgewicht der Pellets) überzogen.

- 25 Wäßrige Dispersion für 500 g Pellets:

	wäßrige Schellacklösung	125,0 g
	(ASL 125, 20 % Feststoffgehalt)	
	Triethylcitrat	1,25 g
30	<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>48,75 g</u>
	Gesamt:	175,0 g

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 3 sowie in **Figur 3** (in % der Gesamtdosis, berechnet als Tramadolhydrochlorid) wiedergegeben:

5

Tabelle 3:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadol in mg (berechnet als Tramadolhydrochlorid)
0	0
120	0
130	12
150	25
240	40
360	48
420	51
600	59

- 219 mg der mit einem magensaftresistenten Überzug versehen Pellets
 10 enthalten 10 mg Tramadolhydrochlorid und 94 mg 1e-(m-Methoxyphenyl)-2e-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1(a)-ol]-[2-(2',6'-dichloranilino)-phenylacetat entsprechend einer Wirkstoffmenge von insgesamt 60 mg Tramadolhydrochlorid.
- 15 Der magensaftresistente Überzug bewirkt, daß während der Prüfung in künstlichem Magensaft keine Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol erfolgt. Bei der Prüfung in künstlichem Darmsaft wird der Wirkstoff Tramadol aus Tramadolhydrochlorid sehr schnell, aus [1e-(m-Methoxyphenyl)-2e-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1(a)-ol]-[2-(2',6'-dichloranilino)-phenylacetat]
 20 über einen Zeitraum von 8 Stunden retardiert freigesetzt.

Beispiel 4:

Herstellung der Pellets:

- 5 30 g Tramadolhydrochlorid, 254 g Tramadolsaccharinat (Wasserlöslichkeit, ca. 20 mg/ml, bestimmt nach obenstehend angegebener Methode), 284 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®], FMC) werden für 10 Minuten in einem Kenwood Chef Mixer homogen gemischt und anschließend mit einer ausreichenden Menge demineralisiertem Wasser granuliert, so daß man ein
- 10 für die Extrusion und Spheronisation geeignetes Granulat erhält. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheroniser Typ S450 spheronisiert. Die Pellets werden anschließend 24 Stunden bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets durch
- 15 Siebfraktionierung mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt $\geq 90\%$.

Aufbringen des Überzuges:

- 20 500 g dieser Pellets (800 bis 1250 µm) werden in der Wirbelschicht Hüttlin HKC05 mit einer wäßigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Zulufttemperatur von 40 °C bis zu einer Gewichtszunahme von 15 % (bezogen auf das Ausgangsgewicht der Pellets) überzogen.

25

30

Wässrige Dispersion für 500 g Pellets:

Ethylacrylat-Methylmethacrylat-Trimethyl-
ammoniummethacrylatchlorid Copolymeres

5 mit einem Verhältnis der Monomeren von 1 :2 :0,1
(30%ige wässrige Dispersion, Eudragit RS30D[®], Röhm) 156 g

Ethylacrylat-Methylmethacrylat-Trimethylammonium-
ethylmethacrylatchlorid Copolymeres mit einem Verhältnis
der Monomeren von 1 :2 :0,2)

10 (30%ige wässrige Dispersion, Eudragit RL30D[®], Röhm) 44 g

Triethylcitrat 12 g

Glycerinmonostearat 3 g

Demineralisiertes Wasser 160,0 g

Gesamt: 375,0 g

15

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der
Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 4 sowie in
Figur 4 (in % der Gesamtdosis, berechnet als Tramadolhydrochlorid)
wiedergegeben:

20

Tabelle 4:

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadol in mg (berechnet als Tramadolhydrochlorid)
0	0
30	6
60	15
120	36
180	47
240	58
360	81
480	95
600	99

- 5 327 mg der mit einem magensaftresistenten Überzug versehen Pellets enthalten 15 mg Tramadolhydrochlorid und 127 mg Tramadolsaccharinat entsprechend einer Wirkstoffmenge von insgesamt 100 mg Tramadolhydrochlorid.

10

Beispiel 5:

Herstellung der Pellets:

- 15 50 g Tramadolhydrochlorid, 526 g Tramadolsaccharinat und 384g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®], FMC) werden für 10 Minuten in einem Kenwood Chef Mixer homogen gemischt und anschließend mit einer ausreichenden Menge demineralisiertem Wasser granuliert, so daß man ein für die Extrusion und Spheronisation geeignetes Granulat erhält. Das feuchte
- 20 Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheroniser Typ S450 spheronisiert. Die Pellets werden anschließend 24 Stunden bei 50

°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets durch Siebfraktionierung mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt $\geq 90\%$.

5 Aufbringen des Überzuges:

500 g dieser Pellets (800 bis 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Hüttlin HKC05) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Zulufttemperatur von 40 °C bis zu einer Gewichtszunahme von 14,4 % (bezogen auf das Ausgangsgewicht der Pellets) überzogen.

Wäßrige Dispersion für 500 g Pellets:

	Ethylacrylat-Methylmetacrylat-	177,0
15	Trimethylammoniummethacrylatchlorid	
	Copolymeres mit einem Verhältnis der Monomeren von 1 :2 : 0,1 (30 %ige, wäßrige Dispersion, Eudragit RS30D® (Röhm)	
	Polyethylenglykol 6000 (BASF)	5,3 g
	Triethylcitrat	10,6 g
20	Glycerinmonostearat	3,0 g
	<u>Demineralisiertes Wasser</u>	<u>164,1 g</u>
	Gesamt:	360,0 g

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 5 sowie in **Figur 5** (in % der Gesamtdosis, berechnet als Tramadolhydrochlorid) wiedergegeben:

Tabelle 5

Zeit (min)	Freigesetztes Tramadol in mg (berechnet als Tramadolhydrochlorid)
0	0
30	18
60	39
120	54
240	72
360	85
480	98
600	112
720	126
840	140
960	155
1080	168
1200	182

549 mg der mit einem Überzug versehenen Pellets enthalten 25 mg

- 5 Tramadolhydrochlorid und 263 mg Tramadolsaccharinat entsprechend einer Wirkstoffmenge von insgesamt 200 mg Tramadolhydrochlorid.

Beispiel 6:

- 10 Herstellung von Tabletten:

15 g Promethazinhydrochlorid, 39 g Promethazinteoclat, 120 g mikrokristalline Cellulose, 75 g Methylhydroxypropylcellulose (50 mPa·s, Metolose 60 SH), 2,5 g hochdisperses Siliziumdioxid und 2,5 g Magnesiumstearat werden 10

- 15 Minuten in einem Freifallmischer (Bohle, LM 40) homogen gemischt. Dieses Gemisch wird auf einer Korsch EK0 Exzenterpresse mit einem Stempelwerkzeug zu runden, geölbten Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm verpreßt.

- Das Freisetzungsprofil wurde nach der obenstehend angegebenen Methode in der bestimmt. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen
- 5 wurden die überzogenen Pellets in der Blattrührerapparatur des Pharm. Eur. geprüft.

Patentansprüche:

1. Orale Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung eines Wirkstoffes,
dadurch gekennzeichnet, daß derselbe Wirkstoff in Form von wenigstens
5 zwei unterschiedlichen Salzen vorliegt, die im festen Aggregatzustand in
der Darreichungsform vorhanden sind und eine unterschiedliche in-vitro
Freisetzung dieses Wirkstoffes aufweisen.
2. Orale Darreichungsformen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
10 daß die verschiedenen Wirkstoffsalze eine unterschiedliche
Wasserlöslichkeit aufweisen.
3. Orale Darreichungsformen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß sich die Wasserlöslichkeit aller unterschiedlichen Wirkstoffsalze
15 jeweils um wenigstens den Faktor 2 voneinander unterscheidet.
4. Orale Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1
bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe der
salzbildenden pharmazeutischen Wirkstoffe, Vitamine, Mineralstoffe,
20 Nährstoffe oder Diagnostika, vorzugsweise aus der Gruppe der
salzbildenden pharmazeutischen Wirkstoffe ausgewählt worden ist.
5. Orale Darreichungsformen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,
daß der salzbildende pharmazeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus der
25 Gruppe der salzbildenden Analgetika, Anthelminthika, Antiarrhythmika,
Antiasthmatica, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidota, Antiallergika,
Antitussiva, Antibiotika, Antiemetika, Antiinfektiva, Antihistaminika,
Antihypertonika, Antihypertensiva, Antihypotonika, Antikoagulantien,
Antirheumatika, Antipyretika, Anxiolytika, Abmagerungsmittel,
30 Acidosetherapeutika, Antivertiginosa, Antihämorrhagika, Antifibrinolytika,
Hämostatika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antimykotika,
Antiphlogistika, Expektorantia, Arteriosklerosemittel,
Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Hemmstoffe des Renin-

- Angiotensin-Systems, Broncholytika, Cholagoga, Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (Interna), Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Mittel gegen Erkältungskrankheiten, Gynäkologika, Hepatika, Hypnotika,
- 5 Hypophysenhormone, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide oder deren Hemmstoffe, Immunmodulatoren, Kardiaca, Analeptika, Antihypoxämika, Antianämika, Antidementiva (Nootropika), Appetitzügler, Koronarmittel, Laxantia, Chemotherapeutika, Diuretika, Enzyme, Fungistatika, Hormone, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-
- 10 Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia, Neuropathiepräparate, neurotrope Mittel, Neuroleptika, Osteoporosemittel, Calciumstoffwechselregulatoren, Parkinsonmittel, Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Roborantia, Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sexualhormone oder deren Hemmstoffe,
- 15 Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Urologika, Venentherapeutika, antineoplastische Mittel oder Protektiva, Muskelrelaxantien, Psychopharmaka, Sedativa, Spasmolytika, Vasodilatoren, Virusstatica oder Zytostatika, vorzugsweise aus der Gruppe der Analgetika, Antiinfektiva oder Neuroleptika.
- 20
6. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die salzbildenden Analgetika aus der Gruppe der salzbildenden Opioide, Verbindungen mit opioider Wirksamkeit oder steroidfreien Analgetika ausgewählt worden sind.
- 25
7. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die salzbildenden Analgetika ausgewählt sind aus der Gruppe
- 30 Brifentanil, Carfentanil, Fentatienil, Lofentanil, Ocfentanil, Trefentanil, Codein, Dextropropoxyphen, Dihydrocodein, Diphenoxylat, Meptazinol, Nalbuphin, Pethidin (Meperidin), Tilidin, Tramadol, Viminol, Butorphanol, Dextromoramid, Dezocin, Diacetylmorphin (Heroin), Hydrocodon, Hydromorphon, Ketobemidon, Levomethadon, Levomethadyl, Levorphanol, Morphin, Nalorphan, Oxycodon, Pentazocin, Piritramid,

Alfentanil, Buprenorphin, Etorphin, Fentanyl, Remifentanil oder Sufentanil, vorzugsweise Tramadol oder Morphin.

- 5 8. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das salzbildende Neuroleptikum Promethazin ist.
- 10 9. Orale Darreichungsformen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffsalze aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Sulfat, Sulfonat, Phosphat, Tartrat, Teoclat, Embonat, Formiat, Acetat, Propionat, Benzoat, Oxalat, Succinat, Citrat, Diclofenacat, Naproxenat, Salicylat, Acetylsalicylat, Glutamat, Fumarat, Aspartat, Glutarat, Stearat, Butyrat, Malonat, Lactat, Mesylat, Saccharinat, Cyclamat oder Acesulfamat, vorzugsweise aus der Gruppe Chlorid, Sulfat, Saccharinat, Teoclat, Embonat, Diclofenacat, Naproxenat oder Salicylat
15 ausgewählt worden sind.
- 20 10. Orale Darreichungsformen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffsalz ein Alkalimetallsalz, Erdalkalimetallsalz, Ammoniumsalz, Eisensalz oder Aluminiumsalz des Wirkstoffes, vorzugsweise ein Alkalimetallsalz, besonders bevorzugt das Natrium- oder Kaliumsalz des Wirkstoffes eingesetzt worden ist.
- 25 11. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Tabletten, Kautabletten, Kaugummis, Dragees, Pulver ggf. in Kapseln abgefüllt, vorzugsweise in Form von Tabletten vorliegen.
- 30 12. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets, besonders bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Granulaten oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vorliegen.

13. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulate oder Pellets eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise im Bereich von 0,5 bis 2 mm aufweisen.
- 5 14. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten einen Durchmesser von 0,5 bis 5 mm, vorzugsweise 1 bis 3 mm, besonders bevorzugt 1 bis 2 mm aufweisen.
- 10 15. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkristalle, Mikropartikel, Mikropellets oder Mikrokapseln einen Durchmesser von 10 µm bis 1 mm, vorzugsweise 15 µm bis 0,5 mm, besonders bevorzugt 30 µm bis 200 µm aufweisen.
- 15 16. Orale Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eines der Wirkstoffsalze in retardierter Form vorliegt.
- 20 17. Orale Darreichungsformen Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß alle Wirkstoffsalze in retardierter Form vorliegen.
- 25 18. Orale Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweilige Darreichungsform retardiert ist.
- 30 19. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Retardierung durch einen retardierenden Überzug und/oder Einbettung in eine retardierende Matrix erfolgt ist.
20. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen ggf. modifizierten natürlichen oder synthetischen Polymeren ggf. in Kombination mit einem üblichen Weichmacher oder auf einem natürlichen,

halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder Fett oder Fettalkohol oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten basiert.

21. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet,
5 daß als wasserunlösliche Polymere Poly(meth)acrylate, bevorzugt Poly(C₁₋₄)-Alkyl(meth)acrylate, Poly(C₁₋₄)-dialkylamino-(C₁₋₄)-alkyl(meth)acrylate und/oder deren Copolymere, bevorzugt Ethylacrylat/Methylmethacrylat-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 2 : 1 (Eudragit NE30D[®]),
10 Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethylmethacrylat-chlorid-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 2 : 0,1 (Eudragit RS[®]), Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethylmethacrylatchlorid-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der
15 Monomeren von 1 : 2 : 0,2 (Eudragit RL[®]) oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Polymeren als Überzugsmaterial vorliegen.
22. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet,
20 daß als wasserunlösliche Polymere Cellulosederivate, vorzugsweise Alkylcellulose, besonders bevorzugt Ethylcellulose, oder Celluloseester, vorzugsweise Celluloseacetat als Überzugsmaterial vorliegen.
23. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 21 oder 22, dadurch
25 gekennzeichnet, daß die Polymere aus wäßrigem Medium, vorzugsweise aus wäßriger Latex oder Pseudolatex-Dispersionen aufgetragen worden sind.
24. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet,
30 daß als Überzugs-Polymere ein Gemisch aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, vorzugsweise in Form wäßriger Pseudolatex-Dispersionen eingesetzt worden ist.

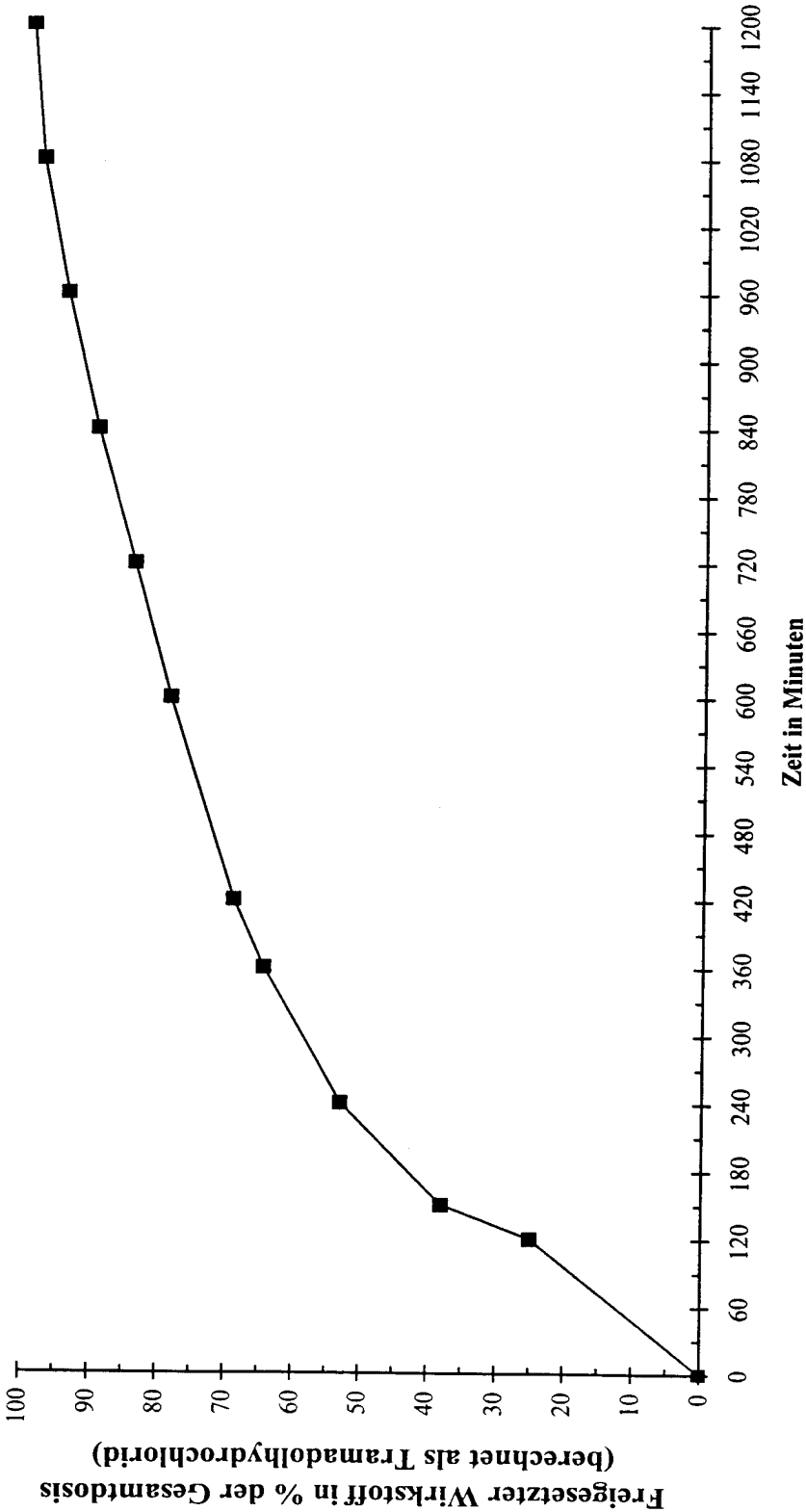
25. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß als Wachs Carnaubawachs, Bienenwachs, Glycerinmonostearat, Glycerinmonobehenat (Compritol ATO888®), Glycerinditripalmitostearat (Precirol ATO5®), mikrokristallines Wachs oder ein Gemisch aus
5 wenigstens zwei dieser Komponenten als Überzugsmaterial vorliegt.
26. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymere in Kombination mit üblichen Weichmachern eingesetzt worden sind.
10
27. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher lipophile Diester aus aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäuren mit C₆-C₄₀ und aliphatischen Alkoholen mit C₁-C₈, vorzugsweise Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dibutylsebacat oder
15 Diethylsebacat, ein hydrophile oder lipophile Ester der Zitronensäure, vorzugsweise Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Polyethylenglycole, Propylenglycole, Ester des Glycerins, vorzugsweise Triacetin, acetylierte Mono- und Diglyceride, mittelkettige Triglyceride, Ölsäure oder ein Gemisch aus wenigstens zwei
20 dieser Weichmacher eingesetzt worden sind.
28. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das polymere Überzugsmaterial, vorliegt.
25
29. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 19 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix auf einem hydrophilen Matrixmaterial, vorzugsweise hydrophilen Polymeren, besonders
30 bevorzugt auf Celluloseethern, Celluloseestern und/oder Acrylharzen, ganz besonders bevorzugt auf Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose,

Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Salzen, Amiden und/oder Estern basiert.

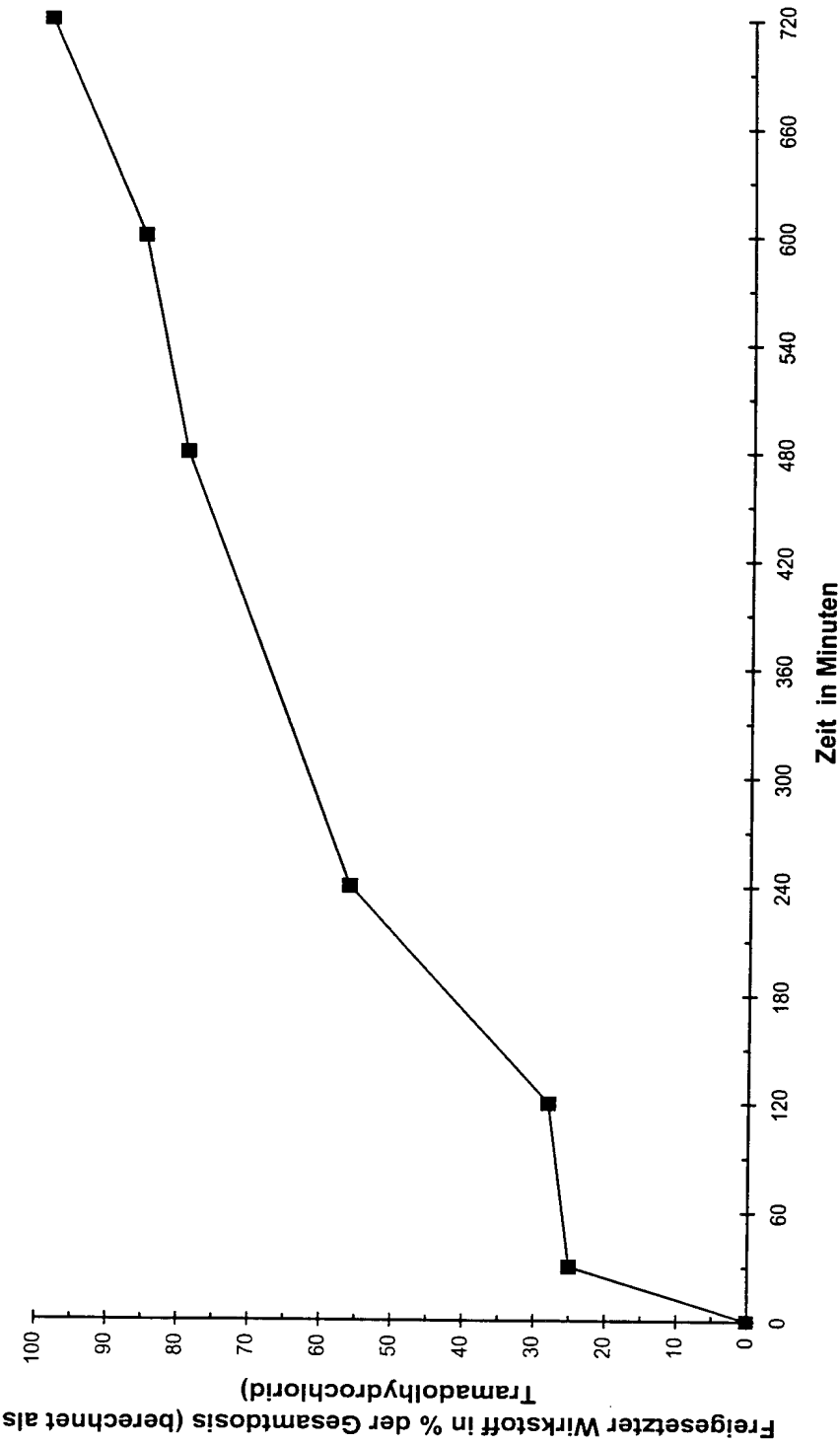
30. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 19 bis 29,
5 dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix auf einem hydrophoben Matrixmaterial, vorzugsweise hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder deren Gemischen, besonders bevorzugt auf Mono- oder Diglyceriden von C₁₂-C₃₀-Fettsäuren und/oder C₁₂-C₃₀-Fettalkoholen
10 und/oder Wachsen oder deren Gemischen basiert.
31. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Schutzüberzug, vorzugsweise einen magensaftresistenten Schutzüberzug aufweist.
15
32. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Überzug aus
Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L[®]),
20 Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 2 (Eudragit S[®]),
Methacrylsäure/Ethylacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L30-D55[®])
Methacrylsäure/Methylacrylat/Methylmethacrylat mit einem molaren
25 Verhältnis der Monomeren von 7 : 3 : 1 (Eudragit FS[®]), Schellack, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat oder aus einer Mischung aus wenigstens zwei dieser Komponenten, ggf. auch in Kombination mit Poly(meth)acrylaten, vorzugsweise Eudragit NE30D[®] und/oder Eudragit RL[®] und/oder Eudragit RS[®] besteht.
30
33. Orale Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 32 erhältlich durch Mischen von wenigstens zwei unterschiedlichen Salzen desselben Wirkstoffes, von denen ggf. mindestens ein Salz in

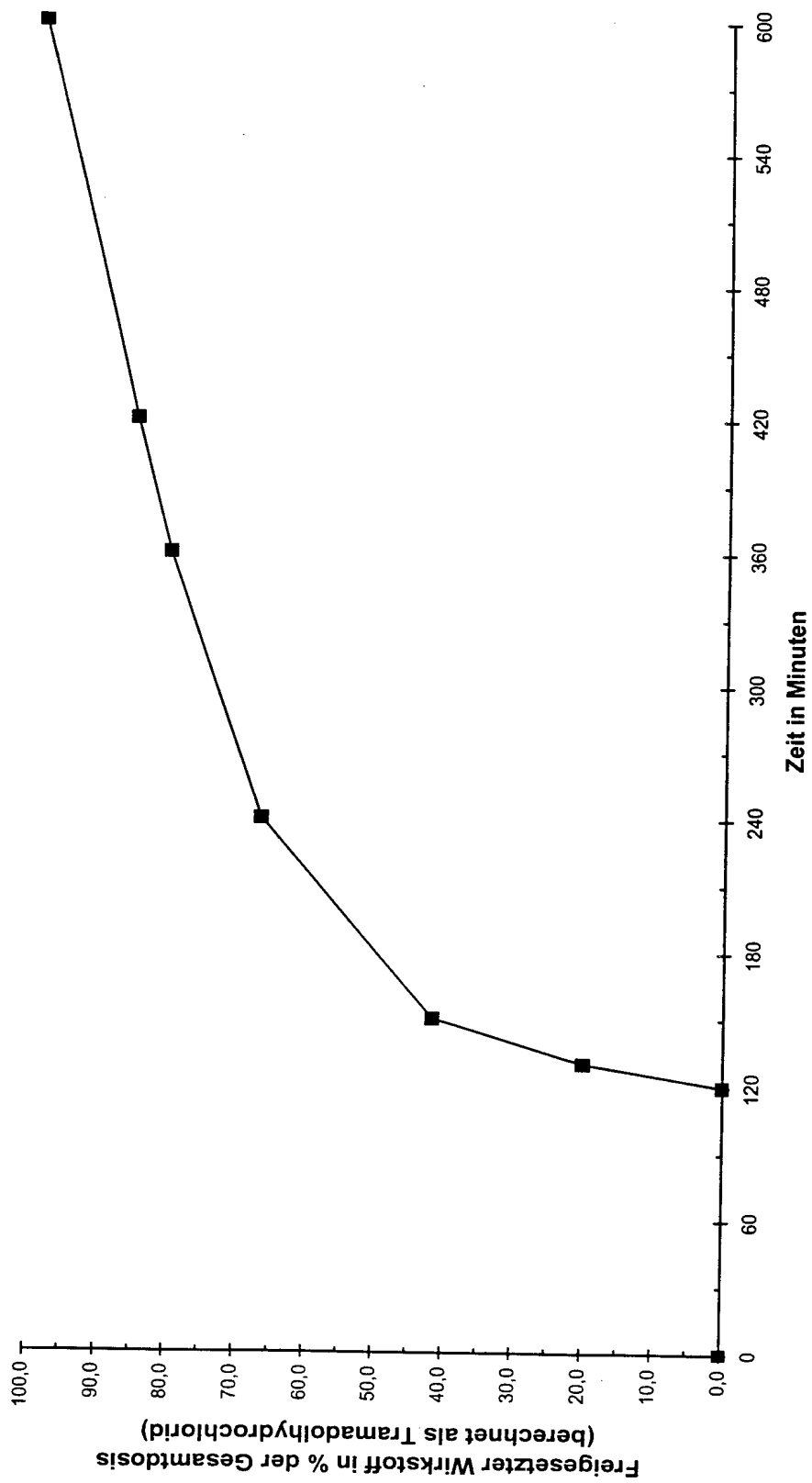
retardierter Form vorliegt und die eine unterschiedliche in-vitro Freisetzung dieses Wirkstoffes aufweisen, Formulieren der Mischung und Überziehen mit einem Schutzüberzug, der retardierend und/oder magensaftresistent ist.

G3023
Figur 1

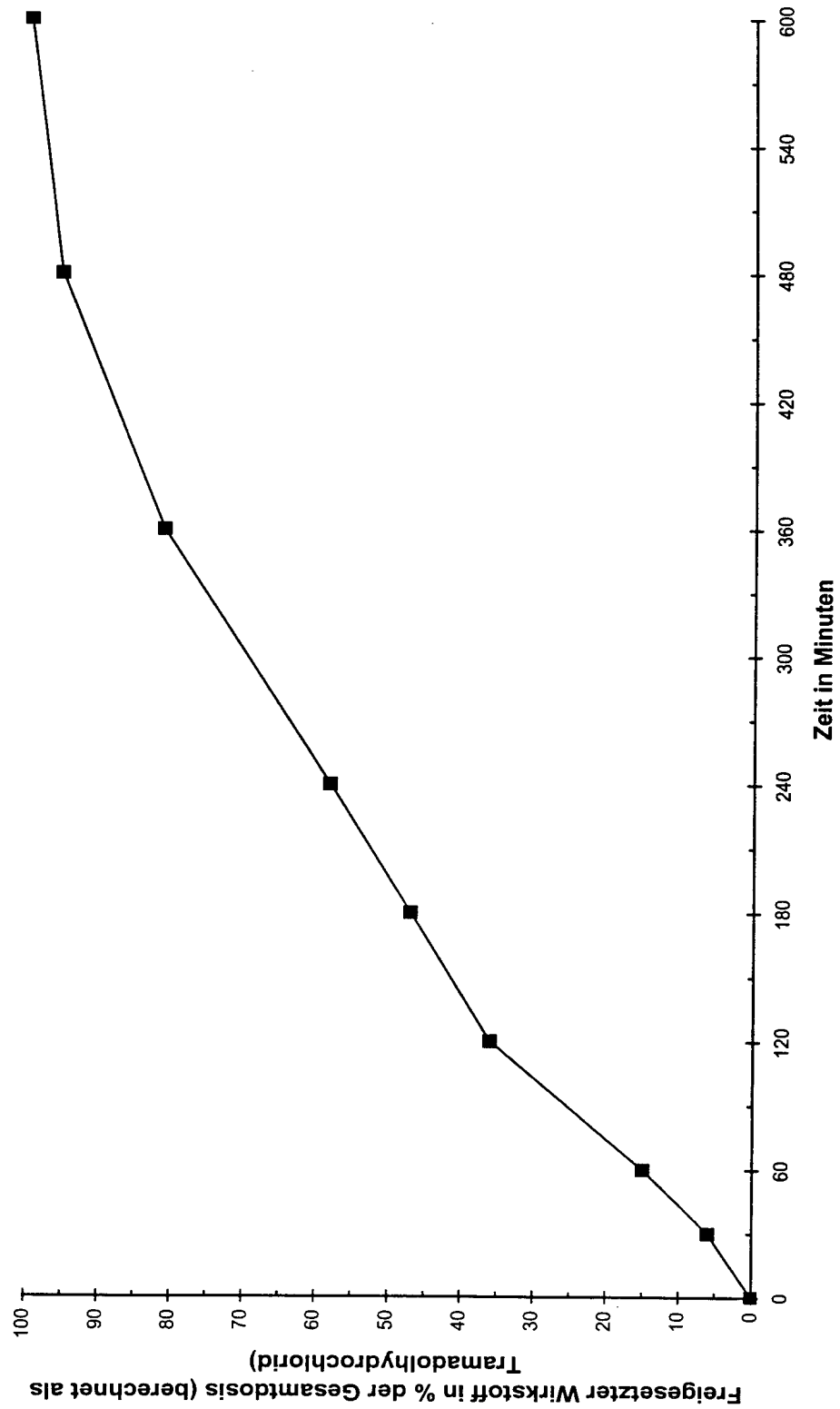


G3023
Figur 2

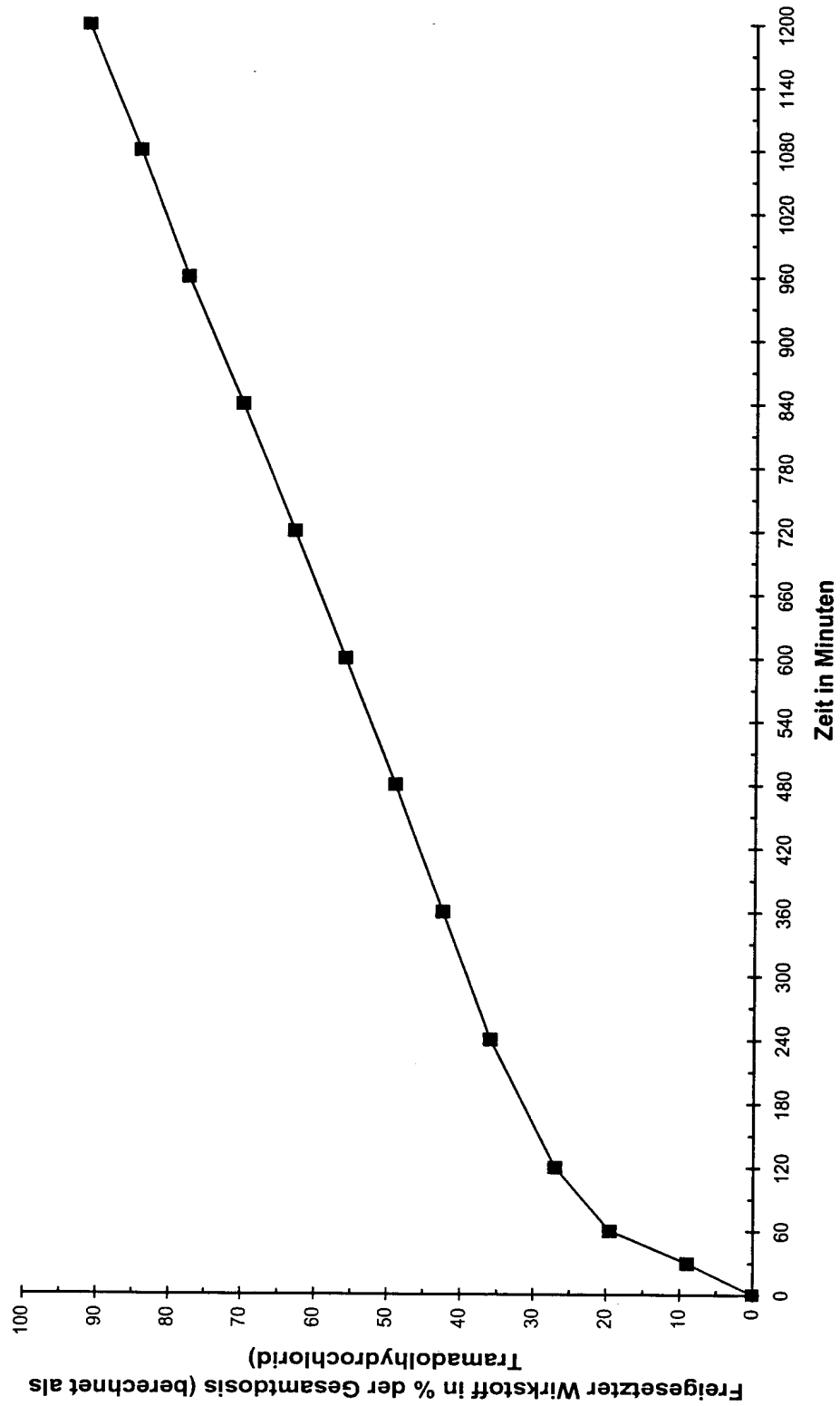


G3023
Figur 3

G3023
Figur 4



G3023
Figur 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/22 A61K9/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 192 909 A (SOCIETÖ CORTIAL S.A.) 3 September 1986 (1986-09-03) the whole document ---	1-7, 11
X	EP 0 065 123 A (MERCK PATENT GMBH) 24 November 1982 (1982-11-24) page 1, line 3 - line 4 page 8, line 26 - line 31 ---	1, 2
A	WO 94 05277 A (SCHIAPPARELLI SEARLE) 17 March 1994 (1994-03-17) claims 1,2 -----	1-6, 10, 11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2001

Date of mailing of the international search report

09/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08402

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 192909	A	03-09-1986	FR 2576213 A	25-07-1986
			DE 3570040 D	15-06-1989
			ES 550808 D	16-01-1988
			ES 8801493 A	16-03-1988
			OA 8192 A	30-10-1987
			PT 81861 A,B	01-02-1986
			US 4780322 A	25-10-1988
EP 65123	A	24-11-1982	DE 3206725 A	02-12-1982
			AT 8636 T	15-08-1984
			AU 554041 B	07-08-1986
			AU 8358182 A	18-11-1982
			CA 1196628 A	12-11-1985
			DE 3260448 D	30-08-1984
			ES 512126 D	01-07-1983
			ES 8307097 A	16-10-1983
			HU 189138 B	30-06-1986
			IL 65749 A	31-05-1985
			JP 58059995 A	09-04-1983
			US 4617293 A	14-10-1986
			ZA 8203325 A	30-03-1983
WO 9405277	A	17-03-1994	US 5609884 A	11-03-1997
			AT 135570 T	15-04-1996
			AU 2916792 A	29-03-1994
			CA 2143010 A	17-03-1994
			DE 69209323 D	25-04-1996
			DE 69209323 T	05-09-1996
			DK 656776 T	15-04-1996
			EP 0656776 A	14-06-1995
			ES 2084390 T	01-05-1996
			GR 3019392 T	30-06-1996
			JP 8500834 T	30-01-1996
			US 5756125 A	26-05-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08402

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/22 A61K9/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 192 909 A (SOCIÉTÖ CORTIAL S.A.) 3. September 1986 (1986-09-03) das ganze Dokument	1-7, 11
X	EP 0 065 123 A (MERCK PATENT GMBH) 24. November 1982 (1982-11-24) Seite 1, Zeile 3 - Zeile 4 Seite 8, Zeile 26 - Zeile 31	1, 2
A	WO 94 05277 A (SCHIAPPARELLI SEARLE) 17. März 1994 (1994-03-17) Ansprüche 1, 2	1-6, 10, 11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08402

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 192909	A	03-09-1986	FR	2576213 A	25-07-1986
			DE	3570040 D	15-06-1989
			ES	550808 D	16-01-1988
			ES	8801493 A	16-03-1988
			OA	8192 A	30-10-1987
			PT	81861 A,B	01-02-1986
			US	4780322 A	25-10-1988
EP 65123	A	24-11-1982	DE	3206725 A	02-12-1982
			AT	8636 T	15-08-1984
			AU	554041 B	07-08-1986
			AU	8358182 A	18-11-1982
			CA	1196628 A	12-11-1985
			DE	3260448 D	30-08-1984
			ES	512126 D	01-07-1983
			ES	8307097 A	16-10-1983
			HU	189138 B	30-06-1986
			IL	65749 A	31-05-1985
			JP	58059995 A	09-04-1983
			US	4617293 A	14-10-1986
			ZA	8203325 A	30-03-1983
WO 9405277	A	17-03-1994	US	5609884 A	11-03-1997
			AT	135570 T	15-04-1996
			AU	2916792 A	29-03-1994
			CA	2143010 A	17-03-1994
			DE	69209323 D	25-04-1996
			DE	69209323 T	05-09-1996
			DK	656776 T	15-04-1996
			EP	0656776 A	14-06-1995
			ES	2084390 T	01-05-1996
			GR	3019392 T	30-06-1996
			JP	8500834 T	30-01-1996
			US	5756125 A	26-05-1998